

LA CONSOMMATION RÉGULIÈRE DE CAFÉ RÉDUIRAIT LE RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

D. LEGRAND (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : La prévention du diabète de type 2 est devenu un objectif majeur de santé publique. Des études transversales ont montré une prévalence diminuée de cas de diabète de type 2 parmi les consommateurs de café. Ce travail fait la synthèse des études prospectives récentes ayant analysé le risque relatif de développer un diabète de type 2 en fonction de la consommation quotidienne de café. L'immense majorité des études confirment un effet protecteur vis-à-vis de la survenue d'un diabète de type 2, avec un certain effet dose-réponse en fonction de l'importance de la consommation de café. L'effet observé est relativement important (risque relatif abaissé aux environs de 0,70-0,40) et est objectivé quel que soit le type de population. Il apparaît aussi, voire plus, marqué avec le café décaféiné qu'avec le café « regular ». Ces résultats suggèrent que l'effet protecteur ne peut être attribué à la caféine seule, mais qu'il résulte sans doute de la présence d'autres composants, en particulier l'acide chlorogénique et/ou diverses substances anti-oxydantes. Le mécanisme exact expliquant la protection exercée par le café vis-à-vis du diabète de type 2 et son importance potentielle en termes de santé publique doivent encore être précisés.

MOTS-CLÉS : *Café - Caféine - Diabète de type 2 - Acide chlorogénique - Prévention*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) voit sa prévalence augmenter rapidement et la prévention de cette maladie est devenue un objectif prioritaire de santé publique (1). La prévention du DT2 passe, essentiellement, par des modifications hygiéno-diététiques (2, 3) : apport calorique limité visant à prévenir ou corriger un excès pondéral, consommation suffisante de fibres, préférence aux glucides complexes, limitation des graisses saturées, et pratique régulière d'une activité physique. L'arrêt du tabac (4) et la consommation modérée d'alcool (5) ont également montré un effet protecteur. Le recours à des thérapeutiques médicamenteuses n'est qu'un second choix, envisagé lorsque les modifications du style de vie s'avèrent insuffisantes (3).

Le café est, après l'eau, une des boissons les plus consommées dans le monde. Sa consommation s'accompagne de différentes réponses physiologiques touchant les systèmes cardiaque, digestif, cérébral, rénal, pulmonaire et endocrinien (6). Ces différentes actions sont, pour la plupart, attribuées à la caféine. Le rôle néfaste d'une consommation importante de café sur le risque d'accidents cardio-vasculaires a fait long-

DOES COFFEE PROTECT AGAINST TYPE 2 DIABETES ?

SUMMARY : The prevention of type 2 diabetes has become a major public health objective. Cross-sectional studies have shown a lower prevalence of type 2 diabetes among coffee drinkers. The present article synthesizes results of recent prospective studies, which assessed the relative risk of developing type 2 diabetes according to coffee consumption. Most studies confirm a protective effect against type 2 diabetes, with some dose-response in function of the degree of daily coffee consumption. The observed effect is rather impressive (relative risk reduced to almost 0.70-0.40) and is present whatever the type of population. It appears equal, or even greater, with decaffeinated coffee as compared to regular coffee. These results suggest that the protective effect could not be attributed exclusively to caffeine, but rather that it should be explained by other components, most probably chlorogenic acid and/or various anti-oxidants. The precise mechanism explaining the protection of coffee against type 2 diabetes and its potential relevance in public health remain to be specified.

KEYWORDS : *Coffee - Caffeine - Type 2 diabetes - Chlorogenic acid - Prevention*

temps l'objet de vives controverses, bien qu'il semble que les études les plus récentes ne trouvent pas d'association significative (7). Outre la caféine, cette boisson contient de nombreuses autres substances, dont l'acide chlorogénique et divers anti-oxydants, qui pourraient être responsables de certaines modifications métaboliques favorables. Les études transversales démontrent quasi toutes un effet protecteur du café sur le risque de développer un DT2, soit dans la population générale, soit dans certains sous-groupes particuliers (8). Cependant, ces études transversales sont sujettes à de nombreux biais.

Le but de ce travail est de faire la synthèse des études longitudinales ayant analysé les effets du café sur le risque de développer un DT2. Elles ont fait l'objet d'une revue systématique avec méta-analyse parue en 2005 (8) mais, depuis lors, plusieurs autres grandes études prospectives ont été publiées, ce qui témoigne de l'intérêt suscité par cette thématique. Nous discuterons de façon succincte, les mécanismes susceptibles d'être impliqués dans l'effet protecteur observé.

RÉSULTATS DES ÉTUDES PROSPECTIVES

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES ÉTUDES

Depuis 2002, 15 études prospectives, réalisées dans la population générale, ont été publiées (9-23). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I.

(1) Assistante, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I : RÉSULTATS DES ÉTUDES PROSPECTIVES COMPARANT LE RISQUE RELATIF (MOYENNE DES ODDS RATIO OU DES HAZARDS RATIO AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE À 95%) DE DÉVELOPPER UN DIABÈTE DE TYPE 2 EN FONCTION DE L'IMPORTANCE DE LA CONSOMMATION DE CAFÉ. UN RISQUE RELATIF DE 1 A ÉTÉ ATTRIBUÉ AUX SUJETS NE CONSOMMANT PAS OU CONSOMMANT < 2 TASSES DE CAFÉ PAR JOUR, SELON LES ÉTUDES. DANS CERTAINS ESSAIS, LES RÉSULTATS FOURNIS DIFFÉRENCIENT LES HOMMES (H) ET LES FEMMES (F) AINSI QUE LE CAFÉ NORMAL («CAFÉINÉ») ET LE CAFÉ DÉCAFÉINÉ.

Auteurs	Sujets (H/F) Type de café	Nombre de tasses/jour			
		2-4	4-5	5-6	>6
van Dam & Feskens 2002 (9)	17.111 H/F	0,79 (0,57-1,10)		0,73 (0,53-1,01)	0,50 (0,35-0,72)
Reunanen et al. 2003 (10)	19.518 H/F	1,01 (0,81-1,27)		0,98 (0,79-1,21)	0,92 (0,73-1,16)
Rosengren et al. 2004 (11)	1361 F	0,56 (0,32-0,98)		0,45 (0,23-0,90)	0,57 (0,26-1,29)
Salazar-Martinez et al. 2004 (12)	41.934 H caféiné		0,71 (0,53-0,94)		0,46 (0,26-0,82)
	décaféiné		0,74 (0,48-1,12)		
	84.276 F caféiné		0,70 (0,60-0,82)		0,71 (0,56-0,89)
	décaféiné		0,85 (0,61-1,17)		
Tuomilhto et al. 2004 (13)	14.629 H/F		0,76 (0,57-1,01)	0,54 (0,4-0,73)	0,55 (0,37-0,81)
Carlsson et al. 2004 (14)	10.652 jumeaux H/F	0,70 (0,48-1,01)		0,71 (0,5-1,01)	0,65 (0,44-0,96)
van Dam et al. 2004 (15)	1.312 H/F		0,94 (0,56-1,55)	0,92 (0,53-1,16)	0,69 (0,31-1,51)
Greenberg et al 2005 (16)	7.006 H/F caféiné	0,75 (0,5-1,13)	0,37 (0,22-0,64)		
	< 60 ans*				
	décaféiné	0,43 (0,20-0,93)			
	< 60 ans*				
van Dam et al 2006 (17)	88.259 F caféiné	0,62 (0,52-0,74)	0,61 (0,46-0,81)		
	décaféiné	0,52 (0,36-0,74)			
Iso et al. 2006 (18)	17.413 H/F	0,58 (0,37-0,90)			
Hu et al. 2006 (19)	10.188 H		0,77 (0,61-0,98)		0,66 (0,49-0,89)
	11.197 F		0,71 (0,56-0,91)		0,52 (0,36-0,71)
Pereira et al 2006 (21)	22.812 F caféiné		0,89 (0,64-1,23)		1,00 (0,84-1,19)
	décaféiné		0,59 (0,44-0,80)		0,68 (0,43-1,09)
Paynter et al. 2006 (22)	5.414 H	0,83 (0,66-1,03)	0,77 (0,61-0,99)		
	6.790 F	0,92 (0,75-1,14)	0,91 (0,71-1,18)		
Smith et al. 2006 (23)	910 H/F > 45 ans*	0,53 (0,26-1,08)		0,60 (0,26-1,4)	

* Résultats seulement significatifs dans ce sous-groupe sélectionné en analyse post-hoc en fonction de l'âge
Les résultats de l'étude de Hiltunen (20) ne sont pas représentés car les données chiffrées correspondantes à celles du tableau ne sont pas disponibles.

Dans les différentes études, la consommation journalière de café a été estimée par un auto-questionnaire. La taille de l'échantillon étudié varie considérablement selon les travaux, allant de 910 à 126.210. Le suivi est également varia-

ble, tant en ce qui concerne la durée (de 5 à 20 ans) que l'intensité (tous les 2 ans *versus* une simple évaluation initiale et finale).

Les populations étudiées sont très hétérogènes. En effet, elles diffèrent : 1) par leur prove-

nance (Etats-Unis, Europe ou Japon) ; 2) par leur âge (population jeune 25-45 ans, d'âge moyen 30-60 ans, âgée > 70 ans, ou sans sélection préalable 20-98 ans) ; 3) par leur statut (médecins ou infirmières, personnes institutionnalisées, registre de jumeaux, population générale, sélection aléatoire à partir du registre municipal, ...).

Par ailleurs, les méthodes de détection de nouveaux cas de diabète ont été assez disparates. Certaines études ont fait appel uniquement à l'auto-déclaration par le patient, d'autres ont tiré leurs renseignements à partir de la consommation de médicaments antidiabétiques dans un registre d'assurance-maladie, d'autres, enfin, ont eu recours à des biologies, à jeun ou même lors d'épreuves d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO).

La plupart des études ont ajusté leurs résultats pour toute une série de facteurs potentiellement confondants, également variables selon les travaux publiés, parmi lesquels l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, les habitudes alimentaires, la consommation d'autres toxiques (alcool, tabac).

Le risque de développer un DT2 durant le suivi varie de façon importante selon les études, allant de 1,5 % à 30 %. Parmi les facteurs influençant ce risque, l'âge de la population paraît jouer un rôle important, les sujets jeunes (< 50 ans) ayant un risque nettement plus faible que les sujets âgés.

INFLUENCE DU CAFÉ

Malgré toutes ces différences entre les études, il apparaît que les résultats sont, dans l'ensemble, remarquablement homogènes, démontrant presque toujours une réduction significative du risque de développer un DT2 chez les consommateurs de café. Plusieurs de ces études ont testé l'existence d'un effet dose-réponse et ont démontré un effet protecteur plus marqué chez les grands consommateurs (> 6 tasses/jour) que chez les consommateurs modérés (2-4 tasses/jour), par comparaison aux abstinents ou aux faibles consommateurs (< 2 tasses/jour) (Tableau I).

L'analyse des études récentes conforte les conclusions de la méta-analyse de Van Dam (8) publiée en 2005 et effectuée sur 8 études prospectives (entre 2002 et 2004) ; le risque relatif de DT2 y était de 0,94 (0,88-1,01) pour une consommation entre 0 et 2 tasse(s)/jour, 0,72 (0,62-0,83) pour 4-6 tasses/jour, et 0,65 (0,54-0,78) pour une consommation supérieure à 6 tasses/jour, par comparaison à un risque normalisé à 1 chez les sujets non buveurs de café.

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans les études prospectives longitudinales confirment donc ceux des études transversales et démontrent que la consommation quotidienne de café réduit le risque de développer un diabète de type 2 dans la population générale (8). L'importance de l'effet protecteur observé est loin d'être négligeable puisque la réduction du risque relatif est de l'ordre de 30 à 60 %, selon les études et l'importance de la consommation quotidienne de café. Cette protection est du même ordre de grandeur que celle rapportée avec diverses approches hygiéno-diététiques (- 58 %) (3, 24) ou pharmacologiques : - 25 % avec l'acarbose, - 31 % avec la metformine, - 37 % avec l'orlistat, - 60 % avec la rosiglitazone (3). La plupart des études concernant le café ont été faites dans la population générale (avec des résultats comparables chez les hommes et chez les femmes), alors que les autres approches de prévention étaient ciblées sur des groupes à haut risque, le plus souvent recrutés sur la base d'une diminution de la tolérance au glucose à l'HGPO. Il serait donc intéressant de connaître les effets du café plus spécifiquement chez des sujets à haut risque de DT2, par exemple avec antécédents familiaux, obésité abdominale et/ou diminution de tolérance au glucose.

CAFÉ ET STYLE VIE

Les grands consommateurs de café ont généralement un style de vie cumulant plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire. Ainsi, ils sont plus souvent de sexe masculin, sont davantage fumeurs, hypertendus et consommateurs d'alcool. Ils mangent habituellement plus de graisses saturées, moins de fibres, de fruits et de légumes. Ils sont moins sportifs, moins instruits et s'accordent peu d'activité de loisir (revue dans 8). Malgré cette association fréquente à des facteurs de risque bien connus pour le développement d'un DT2, les personnes consommatrices de café paraissent être moins à risque de DT2, ce qui apporte un argument supplémentaire pour un rôle protecteur du café. Il faut noter que la consommation de café décaféiné n'est pas associée à celle de tabac et d'alcool, sans doute parce que les personnes consommant du café décaféiné le font dans une optique de santé et de meilleure hygiène de vie (17).

CAFÉ ET POIDS CORPOREL

La relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation de café varie selon les études. Certaines études ont mis en évidence

une protection plus marquée du café vis-à-vis du DT2 chez les personnes en excès de poids et /ou inactives (12, 18, 19, 21); celles-ci conservent néanmoins un risque plus élevé de développer un diabète que leurs homologues eutrophiques consommant la même quantité de café (23). Selon Greenberg et al (16), une partie de la diminution du risque de DT2 pourrait être expliquée par la perte de poids et le poids inférieur observé chez les consommateurs de café. Dans une autre étude (17), les femmes consommatrices de café avaient un IMC inférieur aux non-consommatrices bien qu'elles aient un apport calorique journalier supérieur, suggérant une dépense calorique plus élevée.

CAFÉ REGULAR OU DÉCAFÉINÉ

Les résultats obtenus avec le café caféiné ou décaféiné sont forts semblables (12, 16, 17, 21). Le café décaféiné semble même légèrement plus efficace dans 3 des 4 études comparatives, notamment dans la plus grande étude comparant spécifiquement les deux types de café, celle de Pereira et al (21) (Tableau I). Les avis concernant le rôle joué par la caféine sont mitigés. Certaines études démontrent une diminution du risque proportionnelle à l'apport en caféine (12, 16) alors que d'autres montrent le contraire (17, 21). Ces observations, apparemment contradictoires, pourraient suggérer que l'effet protecteur est apporté à la fois par la caféine et par d'autres constituants du café.

CONSUMMATION ACTIVE VERSUS ANCIENNE

La consommation de café semble entraîner une diminution du risque de DT2 à long terme. Ainsi, les anciens consommateurs continuent de bénéficier d'une diminution du risque de développer un diabète (23). Cet effet ne concerne toutefois que les patients présentant une intolérance au glucose au départ de l'étude. Il a été rapporté récemment que des modifications favorables du style de vie pouvaient toujours avoir des répercussions positives plusieurs années plus tard sur le risque de voir se développer un DT2 (24).

CAFÉ VERSUS THÉ

Dans la plupart des études réalisées, aucune diminution du risque de diabète n'est associée à la consommation de thé (12, 17). Dans l'étude de Greenberg et al. (16), une diminution du risque de 23 % a été observée chez les patients de moins de 60 ans consommateurs de thé, diminution moitié moindre par rapport à celle obtenue chez ceux consommant du café (diminution de 42 %). Selon les auteurs, cette différence pour-

rait résulter d'un meilleur effet stabilisateur du poids apporté par le café par comparaison au thé. Une étude japonaise étudiant l'effet des différentes formes de thé (thé vert, thé noir et thé oolong) a montré un effet protecteur (diminution du risque de 33%) chez les personnes consommant plus de 6 tasses par jour de thé vert. Ce thé est celui qui possède la plus haute concentration en anti-oxydants (18).

INFLUENCE DU MODE DE CONSOMMATION DU CAFÉ

La plupart des personnes accompagnent le café de lait ou de sucre. Une étude hollandaise a montré que la diminution du risque relatif de DT2 est obtenue que le café soit sucré ou non, noir ou au lait (8). Les résultats pourraient cependant être influencés par le mode de préparation du café. Dans une étude finlandaise où le café est cuit dans un récipient («pot-boiled»), et non pas filtré, la diminution du risque de DT2 est non significative. Or ce type de préparation détruit une partie des anti-oxydants et l'acide chlorogénique (23).

MÉCANISMES D'ACTION PROPOSÉS

De façon schématique, la prévention du diabète doit passer par une diminution de l'insulinorésistance, par une augmentation de l'insulinosécrétion et/ou par une diminution de la production hépatique de glucose ou de son absorption intestinale. Ces trois mécanismes physiologiques sont d'ailleurs les cibles des différentes thérapies médicamenteuses (3). Le café exerce probablement son action protectrice via une ou plusieurs de ces voies. Cette boisson est composée de constituants variés dont la caféine est le composant principal. Elle contient également de l'acide chlorogénique, mais aussi de la trigolline, du kahweol, du cafestol, des quinides et différents minéraux (7).

EFFETS DE LA CAFÉINE

Les effets métaboliques de la caféine ont surtout été étudiés en aigu, que ce soit sur l'insulinosécrétion (25) ou sur l'insulinosensibilité (26, 27). Les résultats ne peuvent pas nécessairement être extrapolés à une situation de consommation chronique. En effet, une consommation aiguë et irrégulière de café entraîne une riposte adrénargique alors qu'une consommation chronique aboutit à un mécanisme de tolérance. Ces réserves étant faites, la caféine et la théobromine stimulent l'insulinosécrétion en aigu (25). Si cet effet persiste en chronique, ces deux substances pourraient donc exercer une activité protectrice dans la phase débutante de la mala-

die, moment où l'insulinosécrétion est déjà altérée. Par contre, la caféine est plutôt connue comme inductrice d'insulinorésistance, tout au moins en aigu (26, 27). Cet effet n'est donc pas compatible avec la diminution du risque de développement d'un DT2 chez les consommateurs de café, sauf s'il est compensé au long cours par un effet favorable de la caféine sur le poids corporel comme cela a été invoqué (16). Il est cependant difficile de déterminer le rôle exact de cet effet compte tenu des nombreux facteurs confondants inhérents au style de vie susceptibles d'intervenir dans cette relation, ainsi que déjà discuté plus haut. Enfin, la caféine contribue à augmenter les taux d'homocystéine, substance dont l'élévation de la concentration sanguine s'est révélée être un marqueur prédictif d'apparition d'un diabète de type 2 (28). Quoi qu'il en soit, s'il existait un effet négatif de la caféine, celui-ci devrait être compensé par les autres substances contenues dans le café pour rendre compte des effets globalement positifs observés.

EFFETS DE L'ACIDE CHLOROGÉNIQUE

L'acide chlorogénique (ACG), autre constituant important du café, semble doté de diverses propriétés à potentialité métabolique favorable (29). Il ralentit l'absorption intestinale de glucose par plusieurs mécanismes : une inhibition du transport sodium-dépendant, un possible effet inhibiteur sur l' α -glucosidase et, surtout, une inhibition de la glucose-6-phosphatase. Cette enzyme permet la transformation de glucose-6-phosphate en glucose dans la gluconéogenèse hépatique et au niveau des entérocytes. L'inhibition de cette enzyme dans les entérocytes retarde la libération interstitielle du glucose et entraîne, de ce fait, une augmentation du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Le GLP-1 est actuellement considéré comme une cible importante dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 (30). L'ACG inhibe également l'absorption intestinale de fer non hémique, effet qui pourrait aussi contribuer à l'effet protecteur du café vis-à-vis du diabète de type 2 (31).

Les effets systémiques de l'ACG semblent devoir être beaucoup moins importants que ses effets intestinaux propres. En effet, cette substance est rapidement métabolisée en acide caféique dès le passage intestinal et ne serait plus guère active au niveau hépatique et systémique (29). Dès lors, le rôle des propriétés anti-oxydantes de l'ACG, capables d'améliorer l'insulinosensibilité, est donc controversé.

EFFETS D'AUTRES COMPOSÉS

D'autres composés, probablement polyphénoliques ou flavonoïde-like, peuvent sans doute expliquer le rôle protecteur observé, via des mécanismes complexes non suspectés *a priori*. Ainsi, récemment, une étude a montré qu'un extrait du café était capable d'inhiber l'enzyme 11 β -hydrostéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD1) (32). Cette enzyme est présente dans le tissu adipeux où elle transforme localement un corticostéroïde inactif en une forme active. Elle est impliquée dans les dysrégulations métaboliques liées à l'obésité, comme le syndrome métabolique et le diabète de type 2. Le mécanisme invoqué serait qu'en bloquant la 11 β -HSD1, l'extrait de café inhiberait l'expression d'une enzyme-clé de la gluconéogenèse (phosphoénolpyruvate carboxykinase ou PEPCK) induite par les corticoides (32).

CONCLUSION

La consommation de café est associée, dans de très nombreuses études prospectives, à une diminution du risque de développer un DT2. Ces résultats confirment ceux, également favorables, rapportés dans plusieurs études transversales. L'importance de l'effet protecteur observé est loin d'être négligeable (réduction du risque relatif de 30 à 60 %) et du même ordre de grandeur que celui rapporté avec diverses approches pharmacologiques. La plupart de ces travaux ont été faits dans des populations générales et il serait intéressant de connaître les effets du café plus spécifiquement chez des sujets à haut risque. Les mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer cette protection du café vis-à-vis du DT2 restent très mal connus. Une protection apportée par la caféine en tant que telle ne paraît guère convaincante. L'hypothèse de l'acide chlorogénique paraît plus séduisante bien que non démontrée de façon indiscutable. Certaines firmes n'ont cependant pas hésité à mettre sur le marché un comprimé à base de graine de café riche en acide chlorogénique, actuellement en vente libre sur le marché américain et sur internet. Seul l'avenir pourra nous apporter de plus amples informations quant à l'efficacité ou non de ce produit. Quoi qu'il en soit, si le café pouvait protéger, même modérément, contre la survenue d'un DT2, il s'agirait assurément là d'une approche simple susceptible d'avoir des répercussions intéressantes en termes de santé publique. En effet, ce rôle protecteur du café doit être apprécié, d'une part, à la lumière de la consommation ubiquitaire de ce breuvage et, d'autre part, en regard de l'épidémie de DT2 annoncée par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les prochaines décennies. Le

moment apparaît cependant encore quelque peu prématuré pour formuler des recommandations fermes à ce sujet (33).

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2 : un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
2. Schulze MB, Hu FB.— Primary prevention of diabetes : what can be done and how much can be prevented ? *Annu Rev Public Health*, 2005, **26**, 445-467.
3. Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
4. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ.— Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 575-581.
5. Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 501-507.
6. Higdon JV, Frei B.— Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2005, **46**, 101-123.
7. Ranheim T, Halvorsen B.— Coffee consumption and human health--beneficial or detrimental?--Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res*, 2005, **49**, 274-284.
8. van Dam RM, Hu FB.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA*, 2005, **294**, 97-104.
9. van Dam RM, Feskens EJ.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 2002, **360**, 1477-1478.
10. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 2003, **361**, 702-703.
11. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, et al.— Coffee and incidence of diabetes in Swedish women : a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med*, 2004, **255**, 89-95.
12. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et al.— Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 1-8.
13. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*, 2004, **291**, 1213-1219.
14. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes in Finnish twins. *Int J Epidemiol*, 2004, **33**, 616-617.
15. van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, et al.— Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 2004, **47**, 2152-2159.
16. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN.— Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes*, 2005, **29**, 1121-1129.
17. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB.— Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 398-403.
18. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group.— The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*, 2006, **144**, 554-562.
19. Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, et al.— Joint association of coffee consumption and other factors to the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Int J Obes*, 2006, **30**, 1742-1749.
20. Hiltunen LA.— Are there associations between coffee consumption and glucose tolerance in elderly subjects? *Eur J Clin Nutr*, 2006, **60**, 1222-1225.
21. Pereira MA, Parker ED, Folsom AR.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 1311-1316.
22. Paynter NP, Yeh HC, Voutilainen S, et al.— Coffee and sweetened beverage consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*, 2006, **164**, 1075-1084.
23. Smith B, Wingard DL, Smith TC, et al.— Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2385-2390.
24. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.— Finnish Diabetes Prevention Study Group. - Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, **368**, 1673-1679.
25. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, et al.— Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol*, 2001, **79**, 559-565.
26. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P.— Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 364-369.
27. Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE.— The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. *J Nutr*, 2006, **136**, 1276-1280.
28. Peyrin-Biroulet L, Guéant JL, Roblin X.— Coffee and diabetes : is homocysteine the missing link ? *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 204.
29. McCarty MF.— A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses*, 2005, **64**, 848-853.
30. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
31. Mascitelli L, Pezzetta F, Sullivan JL.— Inhibition of iron absorption by coffee and the reduced risk of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 204-205.
32. Atanasov AG, Dzyakanchuk AA, Schweizer RA, et al.— Coffee inhibits the reactivation of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a glucocorticoid connection in the anti-diabetic action of coffee? *FEBS Lett*, 2006, **580**, 4081-4085.
33. Campos H, Baylin A.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes and heart disease. *Nutr Rev*, 2007, **65**, 173-179.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.